

# **EFFECTOS NEUROTOXICOS INDUCIDOS POR ANTAGONISTAS NO-COMPETITIVOS DE LOS RECEPTORES NMDA EN ESTRUCTURAS CORTICO-LIMBICAS EN FUNCION DE LAS DOSIFICACIONES, EN UN MODELO EXPERIMENTAL CON RATAS.**

**Autor: Krainbühl, Walter Carlos.**

Instituciones: Laboratorio de Psicobiología Experimental de la Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y en el Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra (IMMF).

Email: waltck@hotmail.com

## Resumen

Los estudios científicos de trastornos mentales en humanos tiene la necesidad de desarrollar y aplicar modelos animales para sus investigaciones, los cuales si bien son limitados, también son viables y necesarios. La prevalente visión moderna en neurociencias, la cual parte de gran cantidad de evidencias experimentales, considera que las condiciones psiquiátricas clínicamente más relevantes tienen un correlato primario con disfunciones en los sistemas neuronales. Diversos modelos experimentales con animales son utilizados para estudiar y buscar conocer más acerca de procesos y mecanismos biológicos subyacentes en la psicopatología de trastornos psicóticos.

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico mayor caracterizado por una gran heterogeneidad de síntomas y signos clínicos, variabilidad en el curso de la patología y diversidad de potenciales factores causales. Esto la constituye en un trastorno patológico complejo y multideterminado, el cual requiere el abordaje desde variadas líneas investigación a fin de lograr una comprensión más cabal e integral para el actual y futuro abordaje terapéutico de dichas patologías. Los vigentes modelos animales de la esquizofrenia no están destinados a servir como equivalente completo de los trastornos en humanos. Por el contrario, son a menudo diseñados para poner a prueba hipótesis

causales específicas o correlativas en relación con la esquizofrenia y nuevas formas de tratamientos. El estudio focalizado en el análisis de los signos y síntomas, en lugar del análisis global del síndrome completo, incrementa la viabilidad del modelo, a partir de la comparación de aspectos neurobiológicos anatómo-fisiológicos, bioquímicos, conductuales y genéticos compartidos interespecies.

El modelado farmacológico experimental ha sido desarrollado para estudiar los posibles usos terapéuticos y riesgos de drogas o tóxicos en humanos. La rata es la especie frecuentemente más utilizada para el estudio en modelos farmacológicos y neurotoxicológicos, y también para el modelado de trastorno y enfermedades mentales. Antagonistas no-competitivos de los receptores NMDA de glutamato han demostrado tener propiedades neuroprotectoras, neurotóxicas y psicotomiméticas, confirmándose como efecto común, la mediación en la hipofuncionalidad neuronal de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  ligada a dichos receptores. La reversibilidad e irreversibilidad neurotoxicológica y psicotomimética inducida por estos fármacos es altamente dependiente de las dosis y frecuencias con que se administran, como factores principales a tener en cuenta. Tratamientos con MK-801 a dosis bajas o medias (0.5-2 mg/kg), manifiestan cuadros neurotóxicos reversibles ligados a la RSC (Corteza Retroesplenial), área seleccionada, la cual aparece como una de las estructuras más comprometida. Mientras que tratamientos con altas dosis (5 a 10mg/kg) o periodos prolongados de tiempo con la administración de dosis bajas-medias, producen cuadros neurodegenerativos irreversibles que afectan además múltiples regiones específicas de las estructuras cortico-límbicas (sistema olfatorio, giro dentado hipocampal, induseum griseum, corteza piriforme y entorhinal, y la respectiva corteza retroesplenial).

El objetivo central del presente trabajo, consiste en la evaluación histológica cualitativa de las múltiples estructuras neuroanatómicas cortico-límbicas afectadas tras la administración de MK-801 en ratas hembra, cepa Wistar. Se procede a realizarse un análisis diferencial de la evolución y desarrollo del cuadro neurodegenerativo irreversible, con y sin muerte apoptótica, teniendo en cuenta diferencias en dosis, frecuencias de tratamientos (agudos y crónicos) y tiempos de sacrificio posterior a la última administración. Considerando que el mismo, podría proveer información valiosa respecto de potenciales áreas involucradas en los efectos psicotomiméticos de dichos

agentes, y las implicancias anatómo-funcionales de las mismas para el estudio de sintomatología tipo-psicótica y la neurotoxicología.

**Palabras Claves:** MK-801; Antagonistas No-Competitivos NMDA; Psicotomiméticos; Neurotoxicología.